

J. THÉRIAULT<sup>1</sup>, M. AGHARAZZI<sup>2</sup>, M. DUMONT<sup>3</sup>, V. PICHETTE<sup>1</sup>, D. OUIMET<sup>1</sup>, M. LEBLANC<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Nephrology Division, Maisonneuve-Rosemont Hospital, University of Montreal; <sup>2</sup>Nephrology  
Division, Hôtel-Dieu de Québec, University Laval and <sup>3</sup>Biostatistics, University of Montreal,  
Canada

## DIALYSEPFLICHTIGES ATHEROEMBOLISCHES NIERENVERSAGEN: KANN SICH DIE NIERE ERHOLEN?

### EINLEITUNG

Eine atheroembolische Erkrankung kann die Funktion von verschiedenen Organen infolge der Embolisation von Cholesterinkristallen verändern. Die erste Beschreibung der atheroembolischen Erkrankung erfolgte durch Panum in 1862 anlässlich seiner Autopsiestudien. In 1896 berichtete Doch über koronaren Verschluss durch zahlreiche cholesterinhaltige Emboli. Ungefähr 50 Jahre später beschrieb Flory in 1945 zahlreiche Organinfarkte infolge atheromatöser Embolusbildung bei 267 konsekutiven Autopsien, vorwiegend in Nieren, Pankreas und Milz. Er folgerte daraus, dass diese Emboli aus atheromatöser Plaque stammen und für die Gangrän der unteren Extremitäten verantwortlich sein könnten.

Seit diesen ersten Beschreibungen wurde die atheroembolische Erkrankung inzwischen als eine eigene Entität anerkannt. Die berichtete Häufigkeit dieser Erkrankung liegt zwischen 0,7 und 12,3%, je nach Ausprägung der Atherosklerose und dem Alter der betroffenen Patienten. Thurlbeck und Castleman berichteten eine hohe Prävalenz bis zu 77% bei Autopsien nach abdominalen Aortenaneurysma-Resektion. Andere Autoren notierten eine Inzidenz von 0,1% nach Angiographie. Nachdem es sich bei den meisten dieser Studien um Postmortem-Untersuchungen handelte, kann die Häufigkeit von klinisch signifikanter Atheroembolisation nur schwer definiert werden und wird daher möglicherweise unterschätzt.

Die prädisponierenden Faktoren für eine atheroembolische Erkrankung sind ähnlich denen der atherosklerotischen Erkrankung. Es zählen dazu höheres Alter, männliches Geschlecht, Hypertonie und Diabetes. Für die Nierenarterienstenose ist ein starker Zusammenhang mit atheroembolischer

Nierenerkrankung bekannt. Normalerweise kann ein beschleunigender Faktor ausfindig gemacht werden, wie beispielsweise Arteriographie, Gefäßchirurgie, Gerinnungshemmung oder thrombolytische Therapie. Die klinische Präsentation kann unterschiedlich sein; zu den gängigsten Manifestationen zählen eine sich verschlechternde Hypertonie, Livedo reticularis, blaue Zehen und akutes Nierenversagen, das sich schrittweise verschlechtert. Leider können die Patienten auch einen fulminanteren Verlauf zeigen mit ischämischen Darm, Schlaganfall, Enzephalopathie, Myokardinfarkt und/oder rasch fortschreitendem Nierenversagen. Die Manifestationen der atheroembolischen Erkrankung wurden von Scolari et al. in einem hervorragenden Review beschrieben.

Die Pathogenese der akuten Nierenschädigung umfasst sowohl Entzündung als auch Ischämie. Cholesterinkristalle embolisieren in Bogenarterien und interlobulären Arterien der Niere und verursachen eine akute entzündliche Reaktion mit Endothelproliferation und nachfolgendem Lumenverschluss und keilförmiger Vernarbung durch Infarkt. Zu den weiteren, jedoch sehr seltenen renalen Manifestationen gehören die fokalsegmentale Glomerulosklerose in Verbindung mit nephrotischem Syndrom, nekrotisierende Glomerulonephritis und membranoproliferative Veränderungen.

Bei einem Nierenversagen, das mit atheroembolischer Erkrankung assoziiert ist, ist in 45 - 61% der Fälle eine Dialysetherapie erforderlich. Es liegen nur wenige Informationen zu der Möglichkeit vor, dass sich die Nierenfunktion bei atheroembolischer Nierenerkrankung verbessern könnte. Einige Autoren haben in 4,7% eine Erholung der Nierenfunktion bei gefäßinduzierter Nierenerkrankung gefunden (dazu zählt auch die atheroembolische Erkrankung). Belenfant et

al. konnten beobachten, dass sich 32% der Patienten ausreichend erholten, um die Dialyse absetzen zu können. In einer Literaturstudie fanden Lye et al. bei 21% eine Erholung der Nierenfunktion mit anschließender Beendigung der Dialysetherapie.

Unsere Ziele waren, die Merkmale der Patienten zu untersuchen, die eine dialysepflichtige atheroembolische Erkrankung entwickelten, der Frage nachzugehen, inwieweit sich die Nierenfunktion erholen konnte, die Überlebensraten zu ermitteln und – wenn möglich – einige prädiktive Faktoren für die Erholung der Nierenfunktion zu definieren.

## PATIENTEN UND METHODEN

### Datensammlung

Alle Fälle von atheroembolischer Erkrankung, bei denen das Nierenversagen so ausgeprägt war, dass eine Dialysebehandlung erforderlich war, wurden von Januar 1984 bis Dezember 2000 in zwei Zentren analysiert. Die Fälle wurden aus zwei Dialysezustationen und dem medizinischen Archiv dieser beiden Institutionen identifiziert. Nach Sichtung der Patientenakten wurden die folgenden Parameter aufgezeichnet: demographische Daten, Komorbidität, klinische Manifestationen der atheroembolischen Erkrankung, beschleunigende Faktoren, biochemische Daten und andere Diagnoseverfahren, Dialysemodalität und Krankheitsentwicklung.

Die Diagnose der atheroembolischen Nierenerkrankung basierte auf der klinischen Präsentation und/oder Biopsie-Nachweis

von Cholesterinkristall-Embolisation (bei 8 Patienten). Die Zeitspanne bis zur Diagnose wurde als die Zeit zwischen dem beschleunigenden Vorfall und dem Zeitpunkt der klinischen Diagnose betrachtet. In Betracht gezogene beschleunigende Faktoren waren (siehe auch Abb. 1): Angiographie oder Koronarangiographie (mit oder ohne perkutane Dilatation), Herz- oder Gefäßchirurgie, Gerinnungshemmung oder Thrombolyse, wohingegen zu den möglicherweise mit Cholesterinkristall-Embolisation assoziierten Manifestationen folgende zählten: blaue Zehen, Livedo reticularis, erstmalige Hypertension oder Blutdruckanstieg verglichen mit den Baseline-Werten, Bauchschmerzen, Claudicatio oder Symptome des zentralen Nervensystems.

Die Nierenfunktion zum Baseline-Zeitpunkt sowie ihre weitere Entwicklung wurden notiert: Zeitspanne vor Nierenversagen und Notwendigkeit von Dialysetherapie, maximale Harnstoff- und Kreatininwerte im Serum, Hauptindikation für den Start der Dialysetherapie, Weiterentwicklung während Dialyse sowie Harnstoff- und Kreatininwerte im Serum beim Follow-up (oder unter Dialyse eventuelles Absetzen der Therapie). Das akute Nierenversagen wurde definiert als ein Serum-Kreatinin  $>200 \mu\text{mol/l}$  ausgehend von einem normalen Baseline-Wert oder Verdoppelung ausgehend vom Baseline-Wert bei zugrunde liegender chronischer Nierenfunktionsstörung. Patienten mit einer Vorgeschichte oder einem starken Verdacht auf Kontrastmittel-Nephropathie oder akuter tubulärer Nekrose wurden ausgeschlossen.

Eventuelle vorliegende Eosinophilie und Hypokomplementämie sowie Urinsediment

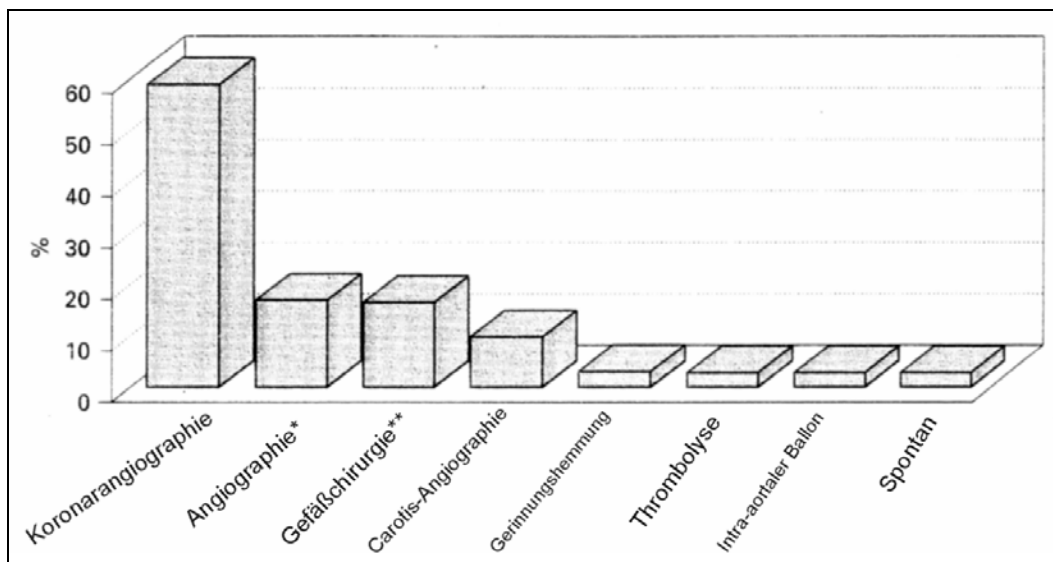


ABBILDUNG 1:

Beschleunigende Faktoren bei Patienten mit atheroembolischer Nierenerkrankung.

\*Angiographie beinhaltet Aorten- und Nierengefäße. \*\*Gefäßchirurgie umfasst CAGB und Resektion von abdominalen Aortenaneurysmen.

wurden festgehalten. Die Ergebnisse von bildgebenden Nierenuntersuchungen wurden mitberücksichtigt, sofern vorhanden. Letztendlich wurde die Erholung der Nierenfunktion definiert als die Möglichkeit, die Nierenersatztherapie für 3 oder mehr Monate abzusetzen.

### Datenanalyse und Statistik

Mit einer vorläufigen univariaten Analyse (Wahrscheinlichkeit  $\chi^2$  und t-Tests mit einem 0,25 Alpha-Level) und nachfolgender schrittweiser Cox-Regression versuchten wir das Überleben als eine Funktion einer Untergruppe von Variablen zu modellieren, die Risikofaktoren, Komorbiditäten und klinisches Bild widerspiegeln.

Schätzungen für die mittlere Dauer der Dialyse oder für das gesamte Patientenüberleben erfolgten mit Kaplan-Meier-Überlebensanalyse. Vergleiche zwischen Subgruppen (Patienten mit bzw. ohne Erholung der Nierenfunktion) basierten auf einem Log-rank-Test.

Die letzten Modelle stimmten mit den Erfordernissen der proportionalen Zufallsmodelle überein. Es wurde ein Alpha-Level von 0,05 für alle abschließenden Analysen gewählt.

## ERGEBNISSE

### Patientenmerkmale

Von Januar 1984 bis Dezember 2000 wurden 43 Fälle identifiziert, bei denen eine atheroembolische Nierenerkrankung als Ursache für ein terminales Nierenversagen mit erforderlicher Nierenersatztherapie vorlag. Tabelle 1 zeigt die Patientenmerkmale. Die Ergebnisse werden für alle Patienten dargestellt und dann in zwei Subgruppen unterteilt: Patienten, deren Nierenfunktion sich so deutlich erholte, dass die Dialyse abgesetzt werden konnte ( $n=12$ ), und Patienten, deren Nierenfunktion sich nicht erholte und die weiter von der Dialyse abhängig blieben ( $n=31$ ). In der Gesamtgruppe wurde ein Überwiegen von männlichen Pat. beobachtet mit einem Verhältnis von 37 Männern zu 6 Frauen. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei  $67,4 \pm 5,0$  Jahren. Die durchschnittlichen Zeitspannen vor Diagnose und Nierenversagen waren mit  $36,5 \pm 45,7$  bzw.  $36,7 \pm 36,4$  Tagen fast gleich. Die vaskuläre Komorbidität war umfangreich: 90,5% litten unter chronischer Hypertonie, 90,7% unter chronischer Nierenfunktionsstörung mit einem mittleren Baseline-Serumkreatinin von  $194,6 \pm 80,6$   $\mu\text{mol/l}$ , 83,3% hatten eine koronare Herzerkrankung, 78,6% waren aktive oder ehemalige Raucher, bei 60,5% wurde ein abdominales Aortenaneurysma in der Anamnese

TABELLE 1:  
Patientenmerkmale

|   | Alle Patienten   | Patienten mit ANV | Patienten ohne ANV | p     |
|---|------------------|-------------------|--------------------|-------|
| Geschlecht  | 37 M : 6 F       | 11 M : 1 F        | 26 M : 5 F         | 0,51  |
| Mittleres Alter bei Diagnose, Jahre                         | $67,4 \pm 5,0$   | $67,0 \pm 5,0$    | $67,6 \pm 5,1$     | 0,74  |
| Durchschnittliche Dauer bis zur Diagnose, Tage              | $36,5 \pm 45,7$  | $41,0 \pm 65,3$   | $34,7 \pm 31,9$    | 0,76  |
| Durchschnittliche Dauer bis zum akuten Nierenversagen, Tage | $36,7 \pm 36,4$  | $26,8 \pm 19,4$   | $40,4 \pm 38,7$    | 0,15  |
| Durchschnittliche Dauer bis zur Erholung der Niere, Tage    |                  | $409,9 \pm 335,7$ |                    |       |
| Begleiterkrankungen   |                  |                   |                    |       |
| CAD, %  | 35/42 (83,3)     | 10/12 (83,3)      | 25/30 (83,3)       | 1,00  |
| COPD, %   | 8/41 (19,5)      | 2/12 (16,7)       | 6/29 (20,7)        | 0,77  |
| Raucher, %  | 33/42 (78,6)     | 8/12 (66,7)       | 25/30 (83,3)       | 0,34  |
| Chronische Hypertonie, %                                    | 38/42 (90,5)     | 11/12 (91,7)      | 27/30 (90,0)       | 0,87  |
| Diabetes, %   | 12/42 (28,6)     | 3/12 (25,0)       | 9/30 (30,0)        | 0,75  |
| AAA/AAAR, %   | 26/43 (60,5)     | 7/12 (58,3)       | 19/31 (61,3)       | 0,86  |
| Chronisches Nierenversagen, %                               | 39/43 (90,7)     | 10/12 (83,3)      | 29/31 (93,5)       | 0,30  |
| Baseline-Kreatinin, $\mu\text{mol/l}$                       | $194,6 \pm 80,6$ | $162,4 \pm 47,7$  | $207,1 \pm 93,0$   | 0,046 |
| Intermittierende Claudicatio, %                             | 22/41 (53,7)     | 2/12 (16,7)       | 20/29 (69,0)       | 0,003 |
| Gerinnungshemmung, %  | 22/39 (56,4)     | 7/10 (70,0)       | 15/29 (51,7)       | 0,32  |

ANV = Akutes Nierenversagen, CAD = Koronararterien-Erkrankung, COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, AAA/AAAR = abdominales Aortenaneurysma, Resektion abdominales Aortenaneurysma

und/oder eine Resektion eines abdominalen Aortenaneurysmas bekannt, weitere 53,7% wiesen eine intermittierende Claudicatio auf. Zum Zeitpunkt der Diagnose erhielten 56,4% dieser Patienten gerinnungshemmende Medikamente. In der univariaten Analyse waren chronisches Nierenversagen und intermittierende Claudicatio signifikant häufiger in der Subgruppe ohne Erholung der Nierenfunktion vorhanden ( $p = 0,046$  bzw.  $0,003$ ). Für die zugrunde liegende chronische Nierenfunktionsstörung wurden gutartige Nephroangiosklerose (52%), Nierengefäßerkrankungen oder ischämische Nephropathie (34%) und diabetische Nephropathie (8%) verantwortlich gemacht; zwischen den beiden Subgruppen wurde kein signifikanter Unterschied gefunden.

*Beschleunigende Faktoren (Abb. 1)*

Es konnte mindestens 1 beschleunigender Faktor bei allen Patienten identifiziert werden, außer bei einem Patienten, bei dem die Erkrankung „spontan“ eintrat. Sieben Patienten hatten mehr als 1 beschleunigenden Faktor (innerhalb einer Woche): Thrombolyse gefolgt von Koronarangiographie ( $n=1$ ), CABG mit einem intra-aortalen Ballon ( $n=1$ ), Angiographie gefolgt von aorto-renalem

Bypass ( $n=1$ ), Koronarangiographie gefolgt von einer Angiographie mit Angioplastie ( $n=2$ ) und Koronarangiographie gefolgt von CABG ( $n=2$ ). Die beschleunigenden Faktoren können wie folgt zusammengefasst werden: Koronarangiographie in 25 Fällen (58,1%), Angiographie (von aortalen, renalen und/oder zerebralen Gefäßen) in 11 Fällen (25,6%), Gefäßchirurgie (einschließl. GABG, Resektion eines abdominalen Aortenaneurysmas und/oder Nierenarterien-Bypass) in 7 Fällen (16,3%) sowie Gerinnungshemmung in 1 Fall (2,3%) (Abb. 1).

*Klinische Manifestationen*

Tabelle 2 und Abbildung 2 zeigen die beobachteten klinischen Manifestationen. Die meisten Patienten waren nicht-oligurisch (80%), hatten einen Anstieg der Hypertonie seit der Baseline-Messung (71,4%), blaue Zehen (67,4%) und Livedo reticularis (52,4%). Bauchschmerzen und Anomalien des zentralen Nervensystems lagen vereinzelt vor (bei 32,6% bzw. 7,0% der Fälle). Die univariate Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied in den klinischen Manifestationen zwischen den beiden Subgruppen.

| Klinisches Bild       | Alle Patienten | Patienten mit ENF | Patienten ohne ENF | p     |
|-----------------------|----------------|-------------------|--------------------|-------|
| Nierenversagen        | 43             | 12                | 31                 |       |
| Nicht-oligurische, %  | 32/43 (74)     | 9/12 (75)         | 23/31 (74)         | 0,60  |
| Blaue Zehen, %        | 29/43 (67)     | 7/12 (58)         | 22/31 (71)         | 0,43  |
| Erhöhte Hypertonie, % | 30/42 (71)     | 11/12 (92)        | 19/30 (63)         | 0,066 |
| Livedo, %             | 22/42 (52)     | 6/12 (50)         | 16/30 (53)         | 0,84  |
| Bauchschmerzen, %     | 14/43 (33)     | 4/12 (33)         | 10/31 (34)         | 0,95  |
| ZNS-Anomalien, %      | 3/43 (7)       | 0                 | 3/31 (10)          | 0,26  |

ENF = Erholung der Nierenfunktion, ZNS = Zentrales Nervensystem

TABELLE 2:

*Klinische Befunde in Verbindung mit atheroembolischer Nierenerkrankung*

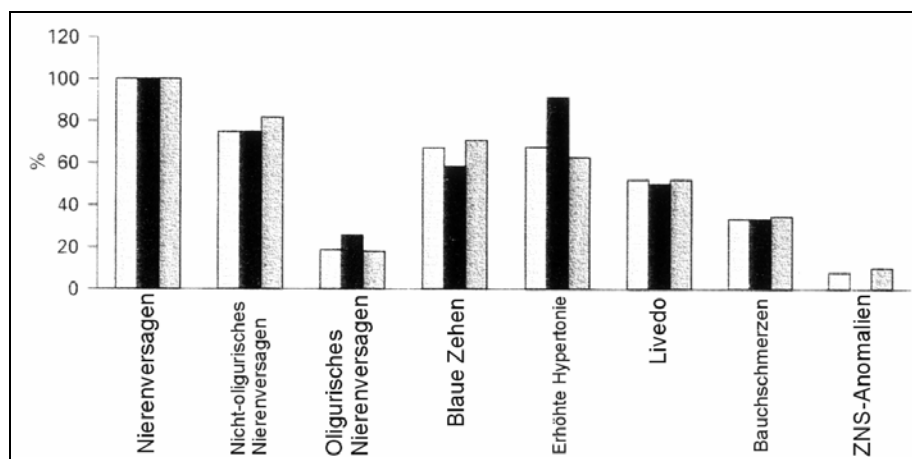


ABBILDUNG 2:

*Klinische Befunde bei Patienten mit atheroembolischer Nierenerkrankung und Dialyse. Graue Balken = alle Patienten ( $n=43$ ), schwarze Balken = Patienten mit Erholung der Nierenfunktion ( $N=12$ ), schraffierte Balken = Patienten ohne Erholung der Nierenfunktion ( $n=31$ ).*

ABBILDUNG 3:

Entwicklung des Serumkreatinins bei den 12 Patienten mit Erholung der Nierenfunktion und Absetzen der Dialyse.

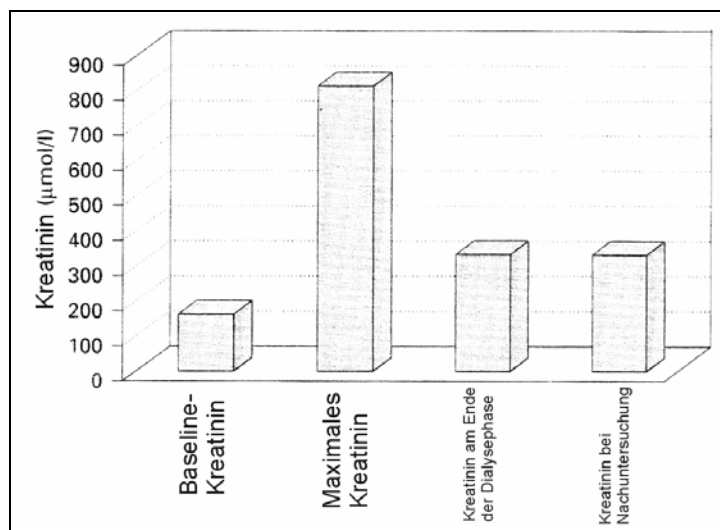


TABELLE 3:

Univariate und multivariate Analysen für Faktoren, die mit dem Überleben assoziiert sind.

| Variable                     | Odds-Verhältnis | 95% CI    | p (univ.) | p (multiv.) |
|------------------------------|-----------------|-----------|-----------|-------------|
| Abbruch der Dialyse (+)      | 3,69            | 1,02-13,4 | 0,03      | 0,047       |
| Mittleres Alter bei Diagnose | -               | -         | 0,61      | 0,46        |
| Geschlecht                   | -               | -         | 0,95      | 0,80        |
| Raucher                      | -               | -         | 0,76      | 0,77        |
| Blaue Zehen                  | -               | -         | 0,45      | 0,57        |
| Livedo reticularis           | -               | -         | 0,54      | 0,67        |
| Bauchschmerzen               | -               | -         | 0,45      | 0,65        |
| Koronararterien-Erkrankung   | -               | -         | 0,05      | 0,14        |
| COPD                         | -               | -         | 0,58      | 0,18        |

TABELLE 4:

Univariate und multivariate Analysen für Faktoren, die mit Nichterholung der Nierenfunktion assoziiert sind.

| Variable                                   | Odds-Verhältnis | 95% CI    | p (univ.) | p (multiv.) |
|--|-----------------|-----------|-----------|-------------|
| Intermittierende Claudicatio (+)           | 11,30           | 2,00-63,7 | 0,046     | 0,006       |
| Mittleres Alter bei Diagnose               | 0,86            | 0,72-1,03 | 0,33      | 0,10        |
| Durchschnittliche Dauer bis zur Diagnose   | -               | -         | 0,67      | 0,90        |
| Zeitintervall von Diagnose bis zur Dialyse | -               | -         | 0,28      | 0,13        |
| Maximaler Harnstoff im Serum               | -               | -         | 0,63      | 0,31        |
| Maximales Kreatinin im Serum               | -               | -         | 0,59      | 0,73        |
| Verstärkte Hypertonie (+)                  | -               | -         | 0,07      | 0,43        |

#### Laborwerte und bildgebende Verfahren

Eine Eosinophilie wurde in 87,8% (26 Pat. der 41 Pat., deren Daten verfügbar waren) mit absoluten Werten im Bereich von  $500 \times 10^3$  bis  $2.900 \times 10^3$  Zellen/ml gefunden. Komplementspiegel (C3 und C4) waren nur für 14 Patienten vorhanden: kein Pat. hatte

niedrige C4, aber 14,3% der Pat. einen erniedrigten C3-Spiegel.

Ultraschalluntersuchungen der Niere und Aufzeichnungen der Nierendurchblutung konnten bei 33 bzw. 29 Patienten (76,7 bzw. 67,4%) erhalten werden. Beim Ultraschall zeigte sich für 78,8% der Patienten keine Nierenasymmetrie, wohingegen 5

Patienten eine bilaterale Nierenatrophie (Größe  $<9,5$  cm) aufwiesen, 1 Pat. hatte eine Einzelniere von normaler Größe und 7 Pat. zeigten eine Nierenasymmetrie mit unilateraler Atrophie. Die Befunde der Nierenperfusion (Szintigraphie) waren eher unspezifisch mit bilateral verringertem renalen Fluss (in 96,6% der 29 Patienten, bei denen dieser Test vorlag) und einer leichten Asymmetrie bei 9 dieser Patienten (in 4 Fällen auch in der Ultraschalluntersuchung beschrieben). Es lagen insgesamt 8 Biopsien vor (5 x Niere und 3 x Haut), die Kristalle aufwiesen.

#### *Weitere Entwicklung der Nierenfunktion und Dialyse*

Bei 12 der 43 Patienten erholte sich die Nierenfunktion so sehr, dass die Dialyse nach durchschnittlich  $409 \pm 336$  Tagen abgesetzt werden konnte; jedoch mussten 2 dieser Patienten nach 44 bzw. 61 Monaten wieder zur Dialyse zurückkehren. Abbildung 3 zeigt, wie sich das Serumkreatinin bei den 12 Patienten, deren Nierenfunktion sich erholt hatte, weiterentwickelte: Baseline-, Maximal- und Serum-Kreatininkonzentrationen zum Ende der Dialysephase waren  $162,4 \pm 47,7$ ,  $816,2 \pm 225,5$  bzw.  $337,3 \pm 59,7$   $\mu\text{mol/l}$ .

Was die Nierenersatztherapie betrifft, so begannen 38 Patienten mit intermittierender Hämodialyse, 2 mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie und 3 mit Peritonealdialyse. Sieben Pat. wechselten nach ein paar Wochen von intermittierender Hämodialyse zu Peritonealdialyse, 1 Patient verstarb unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie, während der andere später zur intermittierenden Hämodialyse wechselte. Bei den 10 Patienten unter Peritonealdialyse konnten 5 Pat. ihre Nierenfunktion so weit zurückerlangen, dass die Nierenersatztherapie abgebrochen werden konnte (also 41,7% der Pat., deren Nierenfunktion sich erholte). Die Chance, dass sich die Nierenfunktion erholte, erschien für die Subgruppe unter Peritonealdialyse höher zu sein (Odds ratio 3,71, 95% CI von 0,67 bis 21,61).

#### *Überlebensanalyse und Todesursachen*

Die Überlebensanalyse mittels Cox-Regression ergab, dass das Wiedererlangen der Nierenfunktion mit einer viel besseren Überlebenschance assoziiert war (Tabelle

3). Das durchschnittliche Überleben lag bei  $2.857 \pm 542$  Tage (95% CI 1.794 – 3.920 Tage), wenn die Dialyse abgesetzt werden konnte, versus  $1.542 \pm 307$  Tage (95% CI 939 – 2.144 Tage) bei den weiter dialyseabhängigen Patienten. Eine intermittierende Claudicatio ging mit dem Nicht-Wiedererlangen der Nierenfunktion einher. Der Zeitraum vor dem Absetzen der Dialyse betrug  $2.785$  Tage (95% CI 2.135 – 3.435 Tage), wenn eine intermittierende Claudicatio vorlag, im Vergleich zu 748 Tagen (95% CI 395 – 1.101 Tage) bei Fehlen einer intermittierenden Claudicatio ( $p < 0.006$ ) (Tabelle 4). Für den Zeitraum vor Diagnosestellung oder Dialysebeginn wurde kein Einfluss auf die Dauer der Dialysebehandlung gefunden.

33 Prozent der Patienten verstarben im ersten Jahr des Follow-up. In einigen Fällen nahm die atheroembolische Erkrankung einen fulminanten Verlauf (mesenteriale Ischämie bei 4 Patienten, massive bilaterale Embolisation der unteren Extremitäten bei 2 Patienten, kardiogener Schock bei 3 Patienten und Herz-Kreislaufstillstand bei 2 Patienten). Acht Patienten (19%) verstarben innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung mit einem derartigen fulminanten Verlauf. Die anderen verstarben an massiver Pneumonie (1 Pat.), septischem Schock nach 1.175 Tagen (1 Pat.), Herz-Kreislaufstillstand durch kardiale Ischämie nach 327 und 1.320 Tagen (2 Pat.), aus unbekannter Ursache mehr als 1 Jahr nach Diagnose der atheroembolischen Nierenerkrankung, während sich 1 Patient zur Beendigung der Hämodialyse nach 3.295 Tagen entschloss.

## DISKUSSION

Die atheroembolische Nierenerkrankung ist Teil eines klinischen Syndroms, das mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Mit der wachsenden Durchführung von angiographischen Verfahren, von Gefäßchirurgie, thrombolytischer Therapie und angesichts einer immer älter werdenden Bevölkerung könnte das Nierenversagen als Folge von Cholesterin-Embolisation in der Zukunft häufiger zu beobachten sein. Auch wenn die atheroembolische Nierenerkrankung relativ leicht aufgrund klinischer Anzeichen zu diagnostizieren ist, wurde noch nicht viel Information über den Krankheitsverlauf von Patienten veröffentlicht, die an einer schweren dialysepflichtigen Nierenfunktionsstörung leiden. Nur wenige Studien haben sich

mit dem Potenzial für eine Erholung der Nierenfunktion befasst (berichtete Häufigkeit: zwischen 21 und 32%). Unsere Studie versuchte, diejenige Subgruppe von Patienten mit atheroembolischer Nierenerkrankung besser zu charakterisieren, die so schwer erkrankt waren, dass eine Dialyse erforderlich war, und möglicherweise prädiktive Faktoren für die Erholung der Nierenfunktion und das Überleben herauszufinden. Die Merkmale unserer Patienten waren mit denen aus früheren Studienreihen vergleichbar, einschließlich der Studie von Belenfant et al.. In unserer Gruppe litten jedoch mehr Patienten an Koronararterien-Erkrankung und die Baseline-Werte des Serumkreatinins waren im Vergleich zu den von Belenfant und Mitarbeitern beschriebenen Patienten höher ( $194,6 \pm 80,6$  vs.  $176 \pm 79,6$   $\mu\text{mol/l}$ ); es ist daher in unserer Gruppe von einer ausgedehnteren Gefäßerkrankung auszugehen.

Beim Vergleich von Patienten mit und ohne Erholung der Nierenfunktion zeigten sich als einzige diskriminierende Variablen in der univariaten Analyse eine Vorgeschichte mit intermittierender Claudicatio, ein erhöhter Baseline-Wert beim Serumkreatinin sowie eine schwerere Hypertonie bei der Erstuntersuchung. Die multivariate Analyse hebt die Vorgeschichte einer intermittierenden Claudicatio als den alleinigen Prädiktor für eine nicht mögliche Erholung der Nierenfunktion hervor. Das Vorliegen einer intermittierenden Claudicatio könnte auch mit einer zugrunde liegenden ischämischen Nephropathie assoziiert sein; diese Patienten verbleiben länger an der Dialyse, wie aus der Analyse hervorgeht, weil sie wahrscheinlich bereits stärker „geschädigte“ Nieren aufweisen, deren Potenzial für eine Erholung folglich eingeschränkt ist. Für den Kliniker könnte dies bedeuten, dass entweder das Ausmaß der Atherosklerose die Prognose beeinflusst oder – alternativ – dass Läsionen der subdiaphragmalen Aorta eher dazu neigen, eine Atheroembolisation der Nieren zu induzieren, als Läsionen des Aortenbogens.

Die in unserer Studie gefundene Prävalenz der Eosinophilie liegt geringfügig über der von früheren Berichten; wir haben hierzu bei unseren Patienten systematische Messungen durchgeführt und fragen uns, ob dies auch in den anderen Berichten der Fall war. Es ist daher eine interessante Feststellung, dass die Eosinophilie mehr als 1 Monat vorhanden war, nachdem die Diagnose gestellt wurde. Eine Hypokomplementämie

wurde bei unseren Patienten gelegentlich beobachtet – ganz im Gegensatz zu den Hinweisen aus der Literatur. Cosio konnte in einem Tiermodell zeigen, dass die Hypokomplementämie in der akuten Phase der Atheroembolisation auftritt und dass sich das Komplement über die Zeit hinweg eher normalisierte; die 9 Patienten aus seiner Studie entwickelten ein Hypokomplementämie. Andererseits führten Belenfant et al. bei 46 Patienten Messungen der Komplementkonzentration durch und stellten fest, dass keiner der Patienten eine Hypokomplementämie entwickelte. Das Fehlen einer Hypokomplementämie könnte auf den Zeitraum vor Diagnose der atheroembolischen Erkrankung zurückgeführt werden (in unserer Studie nach einem Mittel von 36 Tagen), die verringerten Konzentrationen während der akuten Phase könnte daher unerkannt geblieben sein.

Bildgebende Verfahren haben sich nicht als hilfreich erwiesen, abgesehen von der Darstellung einer Nierenasymmetrie mit Verdacht auf zugrunde liegende ischämische Nephropathie. Diese Untersuchungen konnten keine Vorhersagen liefern, ob sich die Nierenfunktion erholen wird, da zwischen unseren beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in den Befunden beobachtet wurde. In 34% unserer Fälle lag neben der atheroembolischen Nierenerkrankung auch eine Nierenarterien-Stenose vor; es überrascht, dass diese Begleiterkrankung keinerlei Einfluss darauf hatte, ob sich die Nierenfunktion erholte oder nicht.

Die meisten unserer Patienten wurden mit intermittierender Hämodialyse behandelt, außer 5 Patienten. Davon begannen 2 mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie und 3 direkt mit Peritonealdialyse. Unter der Peritonealdialyse als Therapiemodalität erholte sich die Nierenfunktion prozentual bei mehr Patienten. Mögliche Erklärungen dafür könnten sein, dass es einen Selektionsbias gab, d. h. dass weniger stark erkrankte Patienten eher mit Peritonealdialyse behandelt wurden und/oder dass deren Restnierenfunktion unter Peritonealdialyse besser erhalten blieb. Man könnte auch die Rolle der systemischen Gerinnungshemmung im Rahmen der intermittierenden Hämodialyse in Frage stellen, da der atheroembolische Prozess hierdurch möglicherweise aufrechterhalten wird und die Erholung der Nierenfunktion – wie bereits beschrieben – vielleicht verzögert wird. Die kleinen Fallzahlen erlauben uns jedoch nicht, klare Schlussfolgerungen zu ziehen.

Ähnlich wie in den früheren Berichten betrug die Funktionsverbesserung der Nieren, die zur Beendigung der Dialyse ausreichend erschien, in unserer Studie 27,9%. Es handelt sich hier jedoch nur um eine teilweise Erholung der Nierenfunktion, die es den Patienten ermöglicht, die Dialyse abzubrechen, und nicht um eine Wiederherstellung der Baseline-Werte des Serumkreatinins; man muss also von einer irreversiblen Parenchymschädigung ausgehen. Bei den Nachuntersuchungen nahm die Nierenfunktion im Laufe der Zeit ab und zwei Patienten mussten einige Monate später die Dialysetherapie wieder aufnehmen.

Wir haben die Verwendung von Angiotensin-converting Enzyminhibitoren, Steroiden und/oder Statinen als mögliche Behandlungsmodalitäten für die atheroembolische Erkrankung nicht speziell in Erwägung gezogen, da hierzu keine ausreichenden Informationen vorliegen, hauptsächlich jedoch aufgrund der langen Beobachtungszeit unserer Studie (da diese Wirkstoffe entweder nicht verfügbar waren oder nicht routinemäßig eingesetzt wurden). Einige unserer Patienten nahmen wegen anderer Erkrankungen Steroide ein, was aber offensichtlich keinen Einfluss auf den Verlauf ihrer Nierenfunktion hatte. Belenfant et al. verwendeten Steroide bei einigen Patienten und gingen von einem Benefit für die Nierenfunktion aus. In der Tat war der Prozentsatz ihrer Nierenfunktionserholung geringfügig höher als bei unseren Patienten (32 vs. 27,9%), aber hier könnten auch einige andere Faktoren eine Rolle spielen. Eine weitere Option, die in Zukunft zu erforschen wäre, könnten lipidsenkende Wirkstoffe darstellen.

Patienten, die von der Dialyse abhängig blieben, zeigten ausgedehntere Begleiterkrankungen und eine höhere Sterblichkeit als diejenigen Patienten, deren Nierenfunktion sich so weit erholte, dass die Dialyse abgesetzt werden konnte. Diese Patienten verstarben fast unabhängig von der Gefäßerkrankung entweder kurzfristig infolge eines fulminanten atheroembolischen Prozesses oder später mit fortschreitender Gefäßerkrankung oder wiederkehrender Atheroembolisation.

Für die vorliegende Studie gelten viele Einschränkungen: Erstens handelt es sich um eine Fallserie mit relativ kleiner Größe, obwohl sie immer noch eine der größten Studien über Patienten mit atheroembolischer Nierenerkrankung ist. Die Studienpatienten wurden sorgfältig ausgewählt, um ganz sicherzugehen, dass ihre schwere Nierenver-

schlechterung sich auf die Atheroembolisation zurückführen ließ und nicht vorwiegend auf eine Begleiterkrankung. Bei 79% unserer Patienten basierte die Diagnose hauptsächlich auf dem klinischen Bild und wurde von mit dieser Erkrankung erfahrenen Nephrologen gestellt, die alle in spezialisierten Zentren arbeiteten. Es kann daher sein, dass diese Studie nicht das Spektrum der atheroembolischen Nierenerkrankung in der Allgemeinbevölkerung wiedergibt.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die atheroembolische Nierenerkrankung einerseits eine hohe Morbidität aufweist, andererseits auch mit einer Erholung der Nierenfunktion einhergeht, die besser ist als bei anderen vaskulären Ursachen des schweren Nierenversagens. Sie ist jedoch auch kurzfristig mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert. Unsere Studie umfasst zwar eher kleine Fallzahlen, es ging aber dennoch daraus hervor, dass die Peritonealdialyse bei diesem speziellen Patientenkreis eine vorteilhafte Dialysemodalität darstellen könnte, was jedoch in weiteren Studien noch bestätigt werden muss. Die intermittierende Claudicatio erwies sich als ein schlechter prognostischer Indikator für die Erholung der Nierenfunktion und spiegelt wahrscheinlich eine ausgedehntere zugrunde liegende Gefäßerkrankung wider. Es ist wichtig, dass Kliniker mit dem klinischen Bild der Atheroembolisation vertraut sind, denn eine rasche Diagnose könnte weitere beschleunigende Faktoren vermeiden und zusätzlichem Schaden vorbeugen. Therapeutische Optionen wie Angiotensin-Enzyminhibitoren und lipidsenkende Wirkstoffe sollten frühzeitig auf ihren Nutzen für eine bessere Erholung der Nierenfunktion evaluiert werden.

*Literatur beim Verlag.*

MARTINE LEBLANC, M.D.  
Nephrology, Maisonneuve-Rosemont  
5415 de L'Assomption  
Montreal, QC, H1T 2M4  
Canada  
E-mail: martine.leblanc@sympatico.ca